**五年制临床医学专业“医学遗传学”课程教案**

\*课程教案与课件内容基本一致，部分“前沿知识”随进展变化更新，未体现在课件中。

**第一讲 绪论+人类基因组**

**思路：**学生对医学遗传学的了解较为狭窄，以为仅限于新生儿科，与其他专科关系不密切，因此第一讲尤为重要。该部分将通过学生见习体会分享、教材重难点知识解析、国际前沿进展讲解三个环节展开，奠定课程在学生心目中的意义。

**1、学习要求**

掌握：遗传病的概念、特点、分类。熟悉：疾病的发生与遗传和环境因素的关系。了解：医学遗传学的任务和范畴；遗传病在医学实践中的一些问题。

**2、教学内容**

**1）课前**：

推送“欢迎加入课程”的课件，使学生提前了解课程安排。

**2）课上**：

由于本课程无实验课，因此与本地遗传室建立基础-临床的合作关系，安排学生暑假到本地遗传室见习。第一堂课，便请学生分享见习体会，并且开放弹幕互动。

继而通过穿插的课堂小测，结合案例，启发学生能辨析遗传性疾病和先天性疾病、家族性疾病之间的关系；同时教师讲解国际医学遗传学学科的发展历史、现状和前景，讲解药物基因组学等前沿学科和医学遗传学之间的联系，促使学生意识到学习医学遗传学知识的重要性，熟悉课程的知识框架。

推送人类基因组部分的预习课件，经5个小测题了解学生学习基础，讲解基因的功能序列；学生也能熟悉雨课堂的使用。

1. **课后**：

推送医学遗传学相关的前沿进展知识。

学生浏览http://www.omim.org/网址

**第二讲 人类基因相关基础知识**

**思路**：包括人类基因和基因突变两章内容。学生高中已有一些基础；除转专业学生外，大部分已学过医学分子生物学、医学细胞生物学课程，可通过自主学习掌握大部分知识，**教师择重难点讲授即可**。

**1、学习要求**

1. 人类基因：掌握：断裂基因的结构，人类基因组DNA序列分类和基因的分类。熟悉：基因的概念、化学本质。了解：DNA复制、基因表达；结构基因组学。
2. 基因突变：掌握：基因突变的概念和基因突变的一般特性，基因突变的类型和分子机制。熟悉：诱发基因突变的因素；紫外线引起的DNA损伤的修复机制类型。了解：电离辐射引起的DNA损伤的修复；动态突变疾病的临床症状及遗传学特征。
3. **教学内容**
4. **课前**：

推送基因突变的课件；通过自主学习，掌握断裂基因的概念和结构特点，熟悉人类基因组的结构。基因突变的概念、一般特点和分类。

1. **课上**：

重点讲解：1，断裂基因：启发学生结合已有的基础知识，思考并理解其结构特点。2，基因家族和假基因：请学生熟悉珠蛋白基因家族（第五讲 单基因遗传3的内容）。3，基因突变的分类、机制、损伤修复机制，该部分内容以小测考察为主。重点讲解紫外线引起的DNA损伤修复、移码突变和三核苷酸重复扩增。

1. **课后**：

推送作业和预习课件。

**单基因遗传部分总体思路：**详细讲解先征者和系谱符号的概念以及系谱图绘制中应注意的事项，讲解5种单基因（孟德尔）遗传方式的遗传特点以及常见遗传病的遗传机制和表型。常染色体显性遗传病：成骨发育不全、多指轴后I型、Huntington舞蹈症、Marfan综合征、软骨发育不全和神经纤维瘤等；常染色体隐性遗传病：地中海贫血、白化病、苯丙酮尿症、黑尿症和脊髓性肌萎缩症、肝豆状核变性（Wilson病）等；X连锁隐性遗传病：假性肥大性肌营养不良（BMD和DMD）、血友病和G6PD缺乏症等；X连锁显性遗传病：抗维生素D佝偻病；Y连锁遗传方式：外耳道多毛耳。除了经典的遗传方式，单基因遗传病系谱还受到以下因素的影响：发病年龄、基因多效性、遗传异质性、表现度、外显率、亲缘系数和近亲结婚、限性遗传和从性遗传、遗传印迹、遗传早现、X染色体失活和种系嵌合等，这些因素对确定遗传病的遗传方式有很大的影响作用，需加以强调和详细讲解。

以上为第四章和第十章互相融合的内容；单基因遗传病还有一种分类方式，即分为：先天性代谢缺陷和分子病（第十章）。注意讲解时概念清晰。

第一次课：以第四章为主，学习AD，不规则显性、不完全显性、延迟显性、遗传早现、基因多效性等概念；

第二次课：以第四、第十章为主，学习AR和XD，先天性代谢缺陷的概念和分类、X染色体失活机制；

第三次课：以第四、第十章为主，学习XR，分子病的概念和分类；学习遗传异质性、遗传印记等概念。

本章节将开展一次案例讨论（第3次课，地贫病例）。

1. **单基因遗传1**
2. **学习要求**

掌握常染色体显性遗传病（AD）的遗传方式；熟悉延迟显性、不完全显性、共显性、不规则显性、基因的多效性、外显率、表现度等概念。

**2、教学内容**

**1）课前**：

推送思考题，预习AD的几个概念。

1. **课上**：

重点讲解延迟显性、不完全显性和不规则显性等概念，初步了解遗传性疾病的复杂性。结合遗传专科关于Marfan综合征的诊治流程，促使学生思考临床遗传性疾病诊治的难点。启发学生思考不规则显性和延迟显性疾病家系中子代复发风险率的计算。

**3）课后**：

推送作业，计算不规则显性和延迟显性疾病家系中子代复发风险率。为下堂课做准备。

**第四讲 单基因遗传2**

**1、学习要求：**

掌握Bayes法计算不规则显性和延迟显性疾病家系中子代复发风险率的方法；掌握PKU、白化病、黑尿症的遗传规律（AR）和发病机制，以及先天性代谢缺陷（IEM）的概念；掌握亲缘系数和近亲的概念。熟悉维生素D性佝偻病的遗传规律（XD）和发病机制。熟悉X染色体失活机制。

**2、教学内容**

**1）课前**：

批改计算作业，每次都会有几个学生表现突出。

1. **课上**：

请学生来讲解计算思路；和学生一起推导Bayes法计算的思路，启发学生思考Bayes法与传统计算之间的区别与联系。观看视频，学习IEM的典型AR疾病以及XD疾病。重点讲解IEM的危害性以及临床新生儿筛查的重要性；启发学生思考女性XD疾病患者症状轻于男性患者的原因。

1. **课后：**

推送作业，以PKU为例，学习和思考遗传异质性。

分组讨论案例α地贫。

**第五讲 单基因遗传3**

**1、学习要求**

掌握分子病的概念和类型，掌握镰状细胞贫血、地中海贫血为代表的血红蛋白病；血友病为代表的血浆蛋白病；BMD和DMD为代表的结构蛋白病；熟悉典型的受体蛋白病和膜转运蛋白病。了解遗传印记的概念。

**2、教学内容**

**1）课前**：

教师对学生案例讨论上传的课件评分；

1. **课上**：

学生课件浏览互评，一组学生讲解，弹幕及现场互动。重点为分子病的概念，全面学习血红蛋白病；重点讲解地中海贫血的突变方式。熟悉其他分子病（观看血友病视频）。观看动画视频了解遗传印记。

1. **课后**

推送作业：计算子代的发病风险；一个来自MOOC的思考题；

推送预习课件：多基因病。

1. **多基因病**

**思路：**从质量性状的遗传开始，详细讲解数量性状的遗传特点和正态分布模型，数量性状的两个重要概念：易患性和遗传度。明确了解多基因遗传病是一些常见病、多发病：精神分裂症、先天性巨结肠症、糖尿病和Alzheimer病；多因素先天性异常：神经管缺陷（NTD）、唇裂/腭裂和先天性心脏病。

这部分有些概念容易混淆，以掌握基础概念为要，临床疾病方面做简单了解即可。

1. **学习要求**

掌握：多基因病的遗传特点，影响多基因遗传病的再发风险估计的因素。熟悉：质量性状与数量性状遗传的特点；微效基因、累加效应、多基因遗传、易感性、易患性、阈值、遗传度等概念。了解：遗传度的估算方法。精神分裂症、糖尿病、哮喘的遗传特点；精神分裂症、糖尿病、哮喘等多基因遗传病的临床症状及发病因素。

**2、教学内容**

**1）课前**：

推送有针对性的预习课件；

1. **课上**：

推送小测课件，考察学生的预习效果。结合易混淆或易错题进行讲解。重点辨析易感性和易患性的概念，熟悉阈值和遗传度的概念和运用。启发学生思考多基因遗传与单基因遗传之间的关系，思考常见复杂性疾病概念的由来，结合当下的研究工作展开讨论。

1. **课后**：

推送一个思考题；

预习群体遗传

**群体遗传部分总体思路**：该部分难点不在于知识点本身，而是在于学生前期没有任何相关知识体系的输入，且往往误以为和临床医学关系不大，学习动力不强。因此以教师讲授为主，小测和案例为辅，嵌入少量选择题，启发学生主动思考和探寻答案。

详细讲解基因库、表型频率、基因型频率和基因频率（等位基因频率）的概念以及相互之间的关系，能使用Hardy-Weinberg平衡定律计算基因频率，简介影响群体遗传平衡的因素：非随机婚配、突变和选择、随机遗传漂变和基因流等。

1. **群体遗传1**
2. **学习要求**

掌握：Hardy-Weinberg平衡律的主要内容及其应用；群体、适合度、杂合子优势的基本概念；基因频率与基因型频率的换算。熟悉：群体遗传学的概念和任务；选择对群体的危害。

**2、教学内容**

**1）课上**：

通过计算题练习，掌握基因频率和基因型频率的概念和互算，群体的概念。熟悉群体遗传学的任务。通过文献例举，重点讲解并HW定律的内容与应用。设计多个问题环节启发思考。

**2）课后**：

设计推送计算题，促使学生自行推导得出“满足HW条件下，随机婚配一代后，代代平衡”的推论。

推送以“红楼梦”为背景的计算题，引导学生预习近婚系数的概念和运算。

**第八讲 群体遗传2**

**1、学习要求**：

掌握：亲缘系数、近婚系数及遗传负荷的基本概念；熟悉：亲缘系数和近婚系数的计算，选择、突变及近亲婚配对群体的危害。了解：影响遗传平衡的其它因素；群体中的平衡多态现象。

**2、教学内容**

**1）课上**：

结合“红楼梦”中的人物关系，重点学习亲缘系数和近婚系数的计算。通过文献例举，学习遗传负荷和群体多态性的概念和意义。

**2）课后**：

推送作业——综合计算题，考察学生对迄今为止所学内容的掌握程度。

推送预习课件——内容：线粒体遗传。

**第九讲 线粒体遗传**

**思路：**学生对线粒体有所了解，但对其结构特点和遗传特性的知识体系不甚清晰，尤其是不太容易理解线粒体DNA和核DNA之间的关系，也就影响到对线粒体病分子机制的理解。因此将针对这部分知识点做重点讲述，并且嵌入选择题，实时考察学生对新学知识的掌握情况。教师应详细讲解线粒体遗传系统及其特点：母系遗传、纯质性和杂质性、线粒体基因与核基因的关系等。详细讲解mtDNA的突变特点，分析Leber视神经萎缩（LHON）和MERRF病的遗传机制和综合征。

1. **学习要求**

掌握：线粒体DNA的遗传特性。熟悉：线粒体基因组的组成、结构特点和突变。主要线粒体疾病（Leber氏病、肌阵挛癫痫）的遗传学机理。了解：线粒体基因组与核基因组的关系；线粒体DNA的复制、转录过程。线粒体疾病的分类；其它线粒体病；核DNA与线粒体疾病的关系。

**2、教学内容**

**1）课上**：

嵌入选择题，考察并及时巩固学习成果。

重点讲解线粒体结构和遗传特性，线粒体病的特点，典型疾病和分子机制。难点是线粒体的遗传特性。了解药物性耳聋位点等相关知识，了解目前线粒体病诊治的前沿进展。

1. **课后：**

思考题，考察学生对遗传性疾病的理解能力。

实时更新线粒体病前沿进展，与学生分享互动。

**第十讲 人类染色体和染色体畸变**

**思路：**该部分内容大部分是前期所学，因此在课前布置预习，结合课堂小测巩固，并有所选择地讲解重难点。核型描述是一个重点，要求学生熟悉相关内容。

**1、学习要求：**

1）人类染色体

掌握：染色质和染色体的概念，性染色质的概念，人类细胞分裂中期染色体的基本形态结构和分类。熟悉：非显带染色体分组特征及核型表示法，显带染色体特定带的描述方法。了解：染色体显带、染色体高分辨显带、G显带染色体的识别；人类性别决定的染色体机制。

2）染色体畸变

掌握：染色体数目畸变类型及形成机制；主要结构畸变的类型（缺失、重复、倒位、易位）及其产生机制。熟悉：易位携带者和倒位携带者的遗传效应。了解：染色体畸变发生的因素；染色体畸变的分子细胞生物学效应。

**2、教学内容**

**1）课前**：

推送预习课件。

**2）课上**：

小测考察预习成果。

简介细胞遗传学的基本原理和人类染色体的形态和分组，详细讲解染色体数目和结构畸变和人类细胞遗传学命名的国际体制（ISCN）。简介性别决定基因和性别发育异常的遗传机制和表型，讲解X小体和Y小体。解释嵌合体的概念和发生机制、染色体倒位的遗传效应。

**3）课后**：

推送案例分析-医患角色扮演的预习课件。

**第十一讲 染色体病**

**思路：**大部分学生知道Down综合征的典型表型和经典核型，但不清楚具体的临床症状、其他核型和产生机制，也不清楚产前筛查和诊断技术。以医患扮演为学习方式，开展弹幕互动，可帮助学生在短时间内更好地构建这部分知识体系。

1. **学习要求**

掌握：Down综合症的主要临床症状、核型及产生原因。熟悉：性染色体病的主要类型及其常见核型（Klinefelter综合征、Turner综合征）；易位携带者的遗传效应。了解：染色体病发病概况；其它性染色体病；Down综合症的治疗。

**2、教学内容**

**1）课上**：

医患角色扮演，学生提问兼弹幕互动，教师给参与者评分并做点评。简介常见染色体病（Down综合征、18三体、13三体、猫叫综合征、脆性X染色体智力障碍综合征（Martin-Bell syndrome）、染色体微缺失综合征）的遗传机制和表型；重点讲解唐氏综合征的遗传咨询要点，易位型三体的遗传机制，讨论产前筛查与诊断的传统技术和新兴技术。简介性染色体病（Klinefelter综合征、47, XYY综合征、Trisomy X、Turner综合征）的遗传机制和表型；

**2）课后**：

推送思考题帮助学生总结。

**第十二讲 遗传咨询**

**思路**：这部分内容，教材上以理论知识为主，但在具体讲授时，需要多个小案例支撑充实课堂内容。每年和当地遗传室一起探讨，修改更新案例库。

1. **学习要求**

掌握：遗传咨询的概念、种类、内容及主要步聚；遗传病群体筛查的类型和方法。熟悉：Bayes定理的应用范围。了解：遗传咨询医师应具备的条件。遗传与优生。

**2、教学内容**

**1）课上**：

遗传咨询行业现状，遗传咨询的一般步骤，共同讨论临床典型案例。难点在于Bayes定理的应用范围，常有学生迷惑。总结迄今所学的所有章节内容，提纲挈领、整理思路。

**2）课后**：

推送关于国际遗传咨询专科人才培养现状的SCI文献和中文文献供学生阅读、提高。